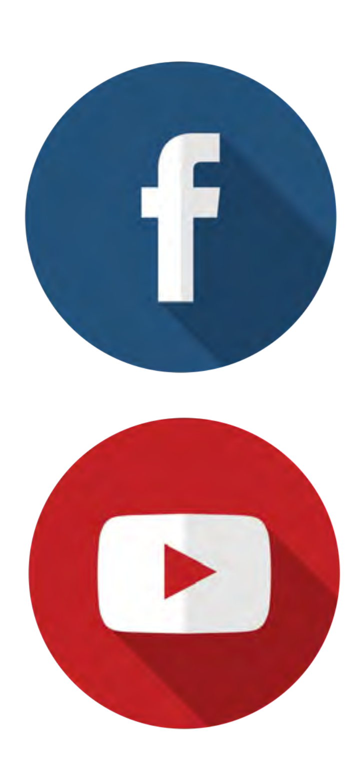
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







CHIMIOKINES ET MOLECULES D'ADHESION

M.C. ABBADI
Institut Pasteur d'Algérie (Alger)

I- INTRODUCTION

- La fonction principale du système immunitaire est de protéger notre organisme contre toute agression d'origine externe (agents infectieux) ou endogène (cellules tumorales).
- Il constitue un système diffus où les cellules immunitaires circulent dans tout l'organisme (rôle de patrouille).
- En cas d'agression dans un tissu, les cellules du système immunitaire inné sont recrutées en vue d'éliminer l'agent agresseur.
- En cas d'échec, une réponse adaptative sera initiée et les effecteurs générés seront, à leur tour, recrutés au niveau du site de l'agression.



Tous ces évènements sont coordonnés à l'aide de cytokines, de chimiokines et de molécules d'adhésion

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI)

La RI = réponse à une agression tissulaire d'origine :

- EXOGÈNE → infection, traumatisme
- ENDOGÈNE → tumorale, immunologique

La RI met en jeu :

- DES CELLULES :
  - * les polynucléaires neutrophiles
  - * les monocytes et macrophages
  - * les cellules lymphoïdes
- DES FACTEURS SOLUBLES :
  - * des médiateurs solubles appartenant aux systèmes de la coagulation-fibrinolyse, des kinines, et du complément
  - * des cytokines pro-inflammatoires (monocytes, macrophages)
  - * des médiateurs lipidiques (polynucléaires, mastocytes).

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI)



- La RI naît et se déroule au sein du tissu conjonctif de soutien qui se caractérise par sa plasticité et sa richesse en vaisseaux sanguins.

- A l'étude histologique, on lui reconnait deux phases :
  - * Une phase vasculaire caractérisée par une vasodilatation artério-capillaire (responsable de la chaleur et la rougeur) et une vaso-constriction veinulaire avec augmentation de la perméabilité vasculaire (à l'origine de l'œdème).
  - * Une phase cellulaire avec afflux des cellules de l'inflammation et diapédèse.

- Sur le plan physiopathologique , elle se déroule en 04 phases :
  1. Initiation
  2. Amplification
  3. Stabilisation
  4. Cicatrisation.



Élimination de l'agresseur
Sauvegarde de l'intégrité de l'organisme

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI)

1. PHASE D'INITIATION

- Reconnaissance par les macrophages de l'agresseur grâce à des récepteurs de surface
- Activation des systèmes enzymatiques plasmatiques → sécrétion de médiateurs :

MEDIATEURS VASOACTIFS



Histamine,
Sérotonine,
Prostaglandines,
TXA2,
Bradykinine,
PDF,
C3a, C4a, C5a

MEDIATEURS CHIMIOATTRACTANTS



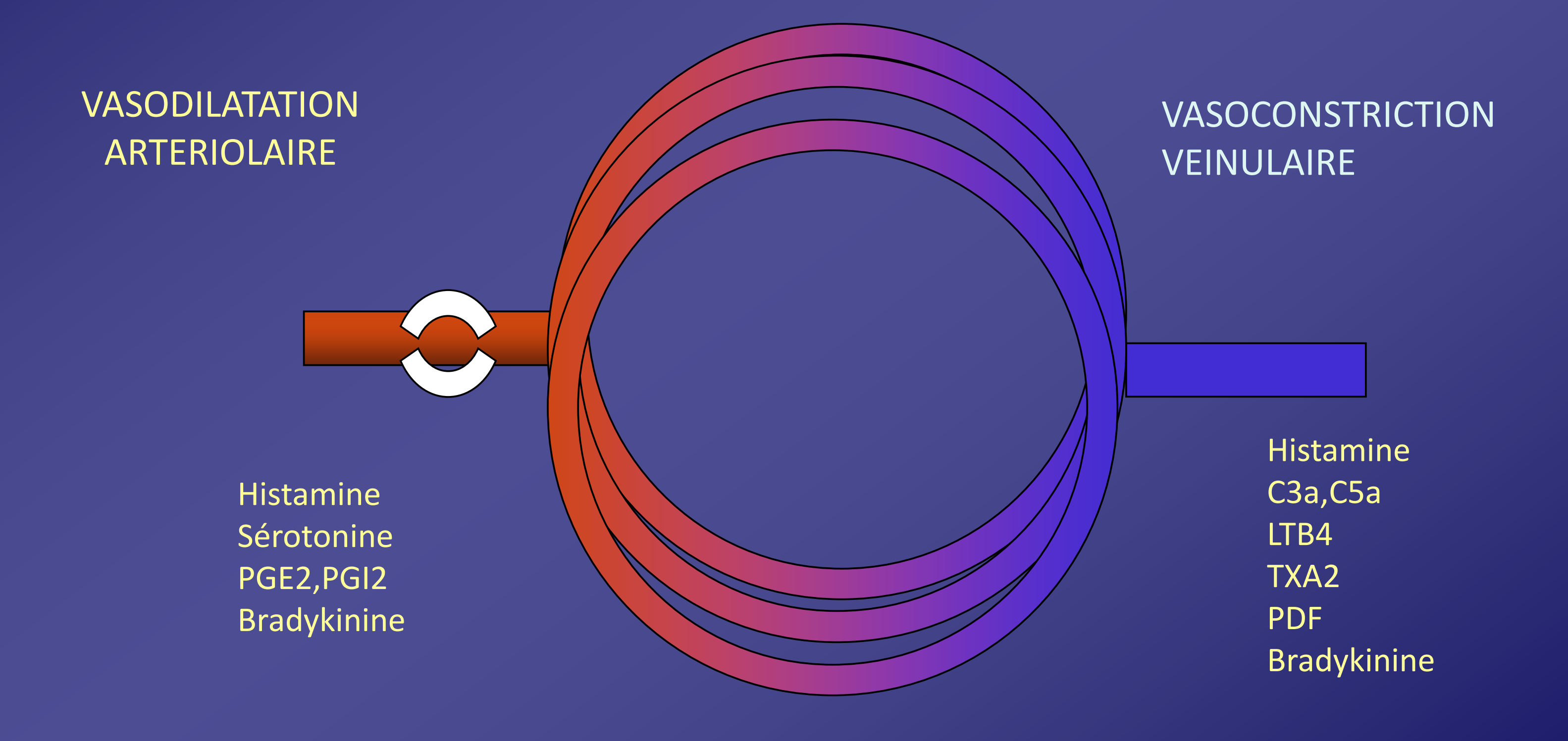
Chimiokines,
LTB4,
PDF,
C3a, C4a, C5a

LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI)

2. LA PHASE D'AMPLIFICATION

Elle se caractérise par une ↗↗ de la VASO-PERMEABILITE, ce qui favorise :

* une extravasation de facteurs phlogogènes d'origine plasmatique
* un afflux et une diapédèse des cellules de l'inflammation.



LA RÉACTION INFLAMMATOIRE (RI)

2. LA PHASE D'AMPLIFICATION

- ↗↗ de la vasoperméabilité → afflux et diapédèse des cellules de l'inflammation
- Libération de médiateurs :

MEDIATEURS SOLUBLES



PDF,
C3a,C4a,C5a,
C2K,
Bradykinine

MEDIATEURS CELLULAIRES



Histamine, Leucotriènes,
Prostaglandines,TxA2
Protéases, Bradykinine,
IL1, IL6, TNFα

- L'ensemble des médiateurs libérés → 3 effets :
  - Pouvoir chimio-attractant sur les leucocytes
  - Activation des CE → expression de molécules d'adhésion
  - Participation éventuelle à une amplification de la RI au niveau systémique

3. LA PHASE DE STABILISATION

- Stabilisation et neutralisation des médiateurs fixés aux cellules par internalisation
- Neutralisation des médiateurs solubles par synthèse de PRI.

4. LA PHASE DE CICATRISATION

- Reconstitution de l'anse capillaire par néoangiogénèse
- Attraction des fibroblastes des tissus sains avoisinants vers le foyer détruit.

Pour que les leucocytes exercent leurs fonctions de défense → 3 conditions fondamentales :

1. Attraction des leucocytes au niveau du tissu agressé = élément essentiel pour l'inflammation et la réponse de l'hôte à l'infection → chimiotactisme exercé par :
   * Chimiokines = cytokines chimioattractantes
   * Autres facteurs chimioattractants libérés au cours des phases d'initiation et d'amplification de la RI

2. Activation des cellules de l'inflammation médiée par :
   * IL1, TNFα
   * Chimiokines
   * Autres facteurs chimioattractants

3. Migration trans-endothéliale nécessitant les molécules d'adhérence cellulaire :
   * Sélectines
   * Intégrines
   * Superfamille des Ig

I- LES CHIMIOKINES

1. DEFINITION

Les chimiokines = cytokines chimiotactiques constituant une superfamille de molécules solubles :

- de nature protéique de *petite taille (8 à 12 kDa)*
- sécrétées par une grande variété de cellules
- exerçant un chimiotactisme sur les leucocytes
- intervenant dans le développement, la différenciation, la distribution anatomique, la circulation et les fonctions effectrices de ces cellules.

2. STRUCTURE

- Petites protéines : 8 à 12 kDa - 66 à 78 aa
- Forme soluble → fixation sur le glycosaminoglycane de la surface cellulaire
- Structure de base commune :
  - 3 feuillets β (β_1, β_2 β_3)
  - 1 hélice α en C-terminal
  - des motifs d'aa conservés (cys) en N- terminal

.

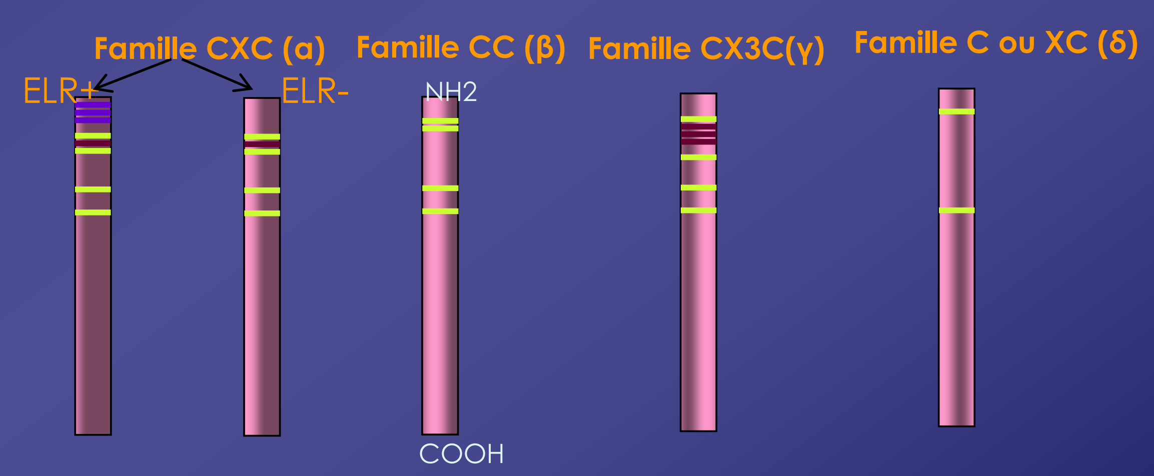


Structure tri-dimensionnelle des chimiokines

3. CLASSIFICATION (STRUCTURALE)

Plus de 50 chimiokines répertoriées et classées en 4 familles selon la disposition des deux 1[ères] cystéines de l'hélice α :

- Famille CXC (α): où les deux 1ers résidus cystéine sont séparés par un acide aminé quelconque. Cette famille est subdivisée en deux sous-groupes selon la présence ou non d'un motif tri-peptidique ELR (glutamate- leucine-arginine) : CXC ELR+ et CXC ELR -
- Famille CC (β): avec les deux 1ers résidus cystéine adjacents.
- Famille CX3C(γ): où les deux 1ers résidus cystéine sont séparés par 3 acides aminés quelconques.
- Famille C ou XC (δ): qui ne possède que deux cystéines au lieu de 4.



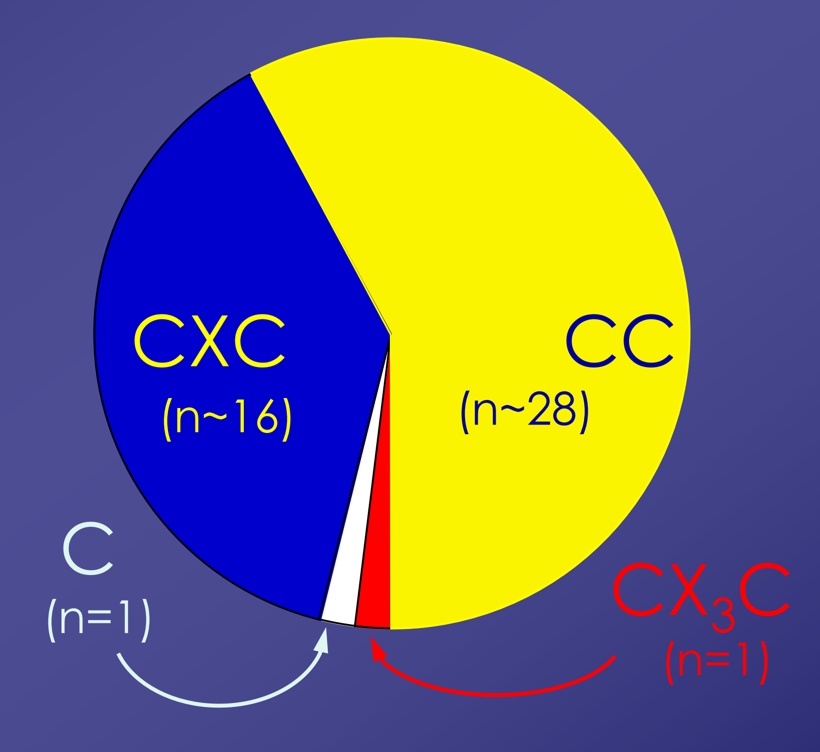
3. CLASSIFICATION (STRUCTURALE)

- Les CXC (chimiokines α)
- Les CC (chimiokines β)

} 2 majeures

- Les CX3C (chimiokines γ)
- Les C ou XC (chimiokines δ)

} 2 mineures



(lymphotactine)

(fractalkine)

3. CLASSIFICATION (FONCTIONNELLE)

3 grandes catégories de chimiokines :

- Les chimiokines homéostatiques → intervenant directement dans l'homéostasie et le homing des lymphocytes dans les OLP et leur circulation :
  - CCL7/SLC et ELC
  - CXCL5 / BCA-1
  - CXCL4 / SDF-1



CONSTITUTIVES

- Les chimiokines inflammatoires → aidant au recrutement des cellules au niveau du site de l'inflammation :
  - CXCL2 / IL-8 et Gro ($\alpha\beta\gamma$)
  - CCL5 / MIP1α
  - CCL2 / MCP1
  - CCL3 / Eotaxine et RANTES
  - CX3CL1 / fraktalkine

INDUCTIBLES

- Les chimiokines à fonction duale :
  - CXCL3 / Mig
  - TAC
  - IP-10

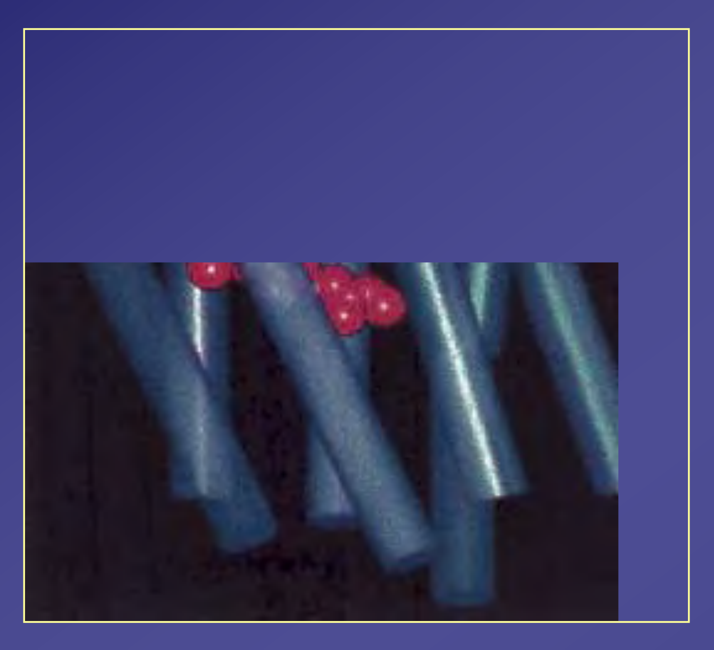
4. GÈNES

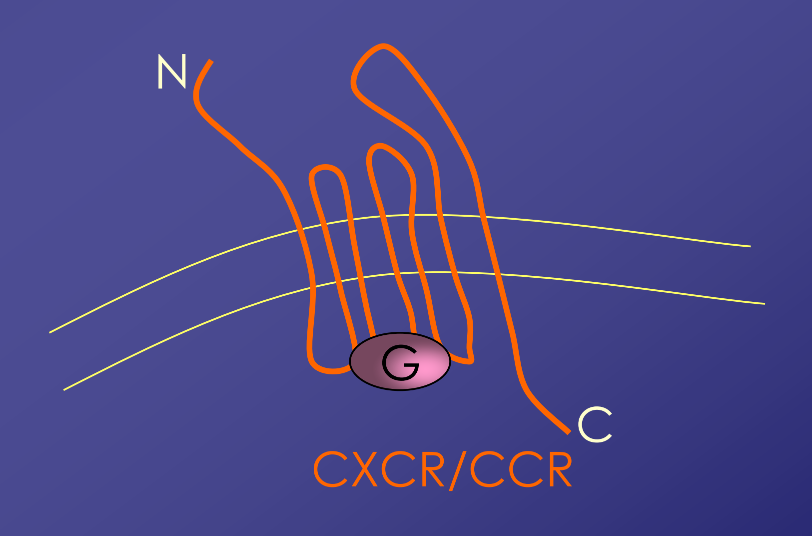
- Gènes des chimiokines = SCY (Small Secreted Cytokines) :
  - SCYa = famille CXC
  - SCYb = famille CC
  - SCYc = famille C
  - SCYd = famille CX3C

- Gènes codant pour le chimiokines de la même famille regroupés en clusters:
  - gènes codant pour la famille CC ⇨ chromosome 17
  - gènes codant pour la famille CXC ⇨ chromosome 4

5. LES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES (Structure)

- Protéines de 350 aa, appartenant à la famille des récepteurs rhodopsines-like.

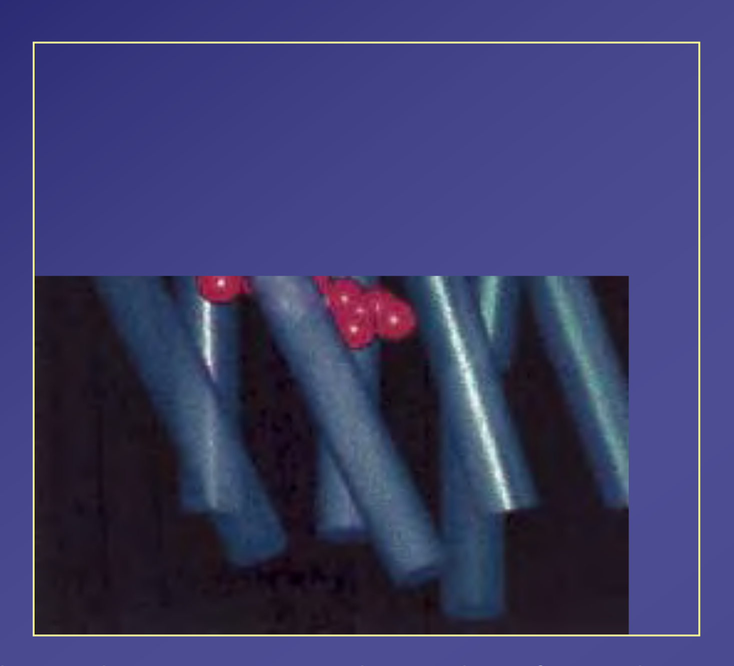


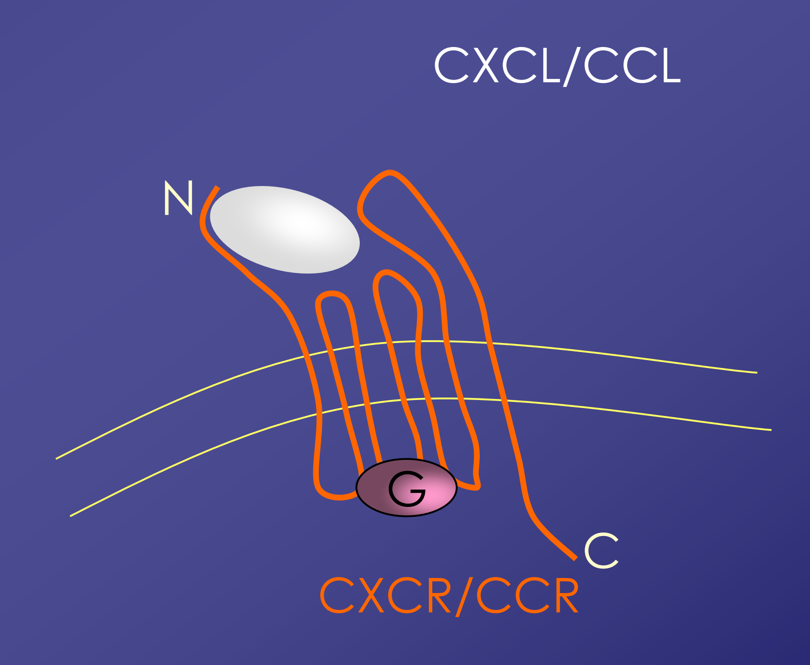


- Structure Hétérodimérique associant :
  - une chaine protéique transmembranaire traversant 7 fois la membrane cytoplasmique;
  - la Protéine G.

5. LES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES (Structure)

- Protéines de 350 aa, appartenant à la famille des récepteurs rhodopsines-like.





- La boucle N-terminale et la 3ème boucle extracellulaire sont responsables de la liaison spécifique avec la chimiokine

5. LES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES (Classification)

- 19 récepteurs fonctionnels répertoriés, exprimés principalement sur les leucocytes et répartis en 04 familles.

- Chaque famille de récepteurs interagit spécifiquement avec une famille de chimiokines donnée :

  - **Les CXCR** liant les chimiokines CXC : 5 récepteurs (CXCR1 à CXCR5)
  - **Les CCR** liant les chimiokines CC : 11 récepteurs (CCR1 à CCR11)
  - **Les CX3CR** liant les chimiokines CX3C : 1seul récepteur (CX3CR1)
  - **Les XCR** liant les chimiokines XC : 1seul récepteur (XCR1)

5. LES RECEPTEURS DE CHIMIOKINES (Caractéristiques fonctionnelles)

- Le même récepteur peut interagir avec plusieurs chimiokines :
  ex : CCR1 peut fixer RANTES et MIP1-α

  → Redondance des chimiokines.

- Plusieurs récepteurs peuvent se lier à une seule chimiokine :
  ex: RANTES se lie à CCR1, CCR3 et CCR5

  → Pléiotropie des chimiokines.

- Un nombre croissant de récepteurs ne se fixent qu'à une seule chimiokine
  ex : SDF-1/CXCR4, MIP-3α/CCR6

  → Couple unique ligand/récepteur.

6. NOMENCLATURE DES CHIMIOKINES

- Ancienne ⇨ selon l'activité biologique :
  - MCP-1 (macrophage chimioattractant protein);
  - RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted).

- Nouvelle (systématique) ⇨ reprend la nomenclature du récepteur (CCR, CXCR, CX3CR, XCR) en remplaçant le R par L (Ligand) et en ajoutant le numéro attribué au gène SCY codant la chimiokine.

  ex: RANTES :

  - famille CC,
  - codée par le gène SCYb5,
  - interagit avec la familleCCR,

RANTES : CCR

6. NOMENCLATURE DES CHIMIOKINES

- Ancienne ⇨ selon l'activité biologique :
  - MCP-1 (macrophage chimioattractant protein);
  - RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted).

- Nouvelle (systématique) ⇨ reprend la nomenclature du récepteur (CCR, CXCR, CX3CR, XCR) en remplaçant le R par L (Ligand) et en ajoutant le numéro attribué au gène SCY codant la chimiokine.

  ex: RANTES :

  - famille CC,
  - codée par le gène SCYb5,
  - interagit avec la familleCCR,

RANTES : CCL

6. NOMENCLATURE DES CHIMIOKINES

❖ Ancienne ⇨ selon l'activité biologique :
- MCP-1 (macrophage chimioattractant protein);
- RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted).

❖ Nouvelle (systématique) ⇨ reprend la nomenclature du récepteur (CCR, CXCR, CX3CR, XCR) en remplaçant le R par L (Ligand) et en ajoutant le numéro attribué au gène SCY codant la chimiokine.

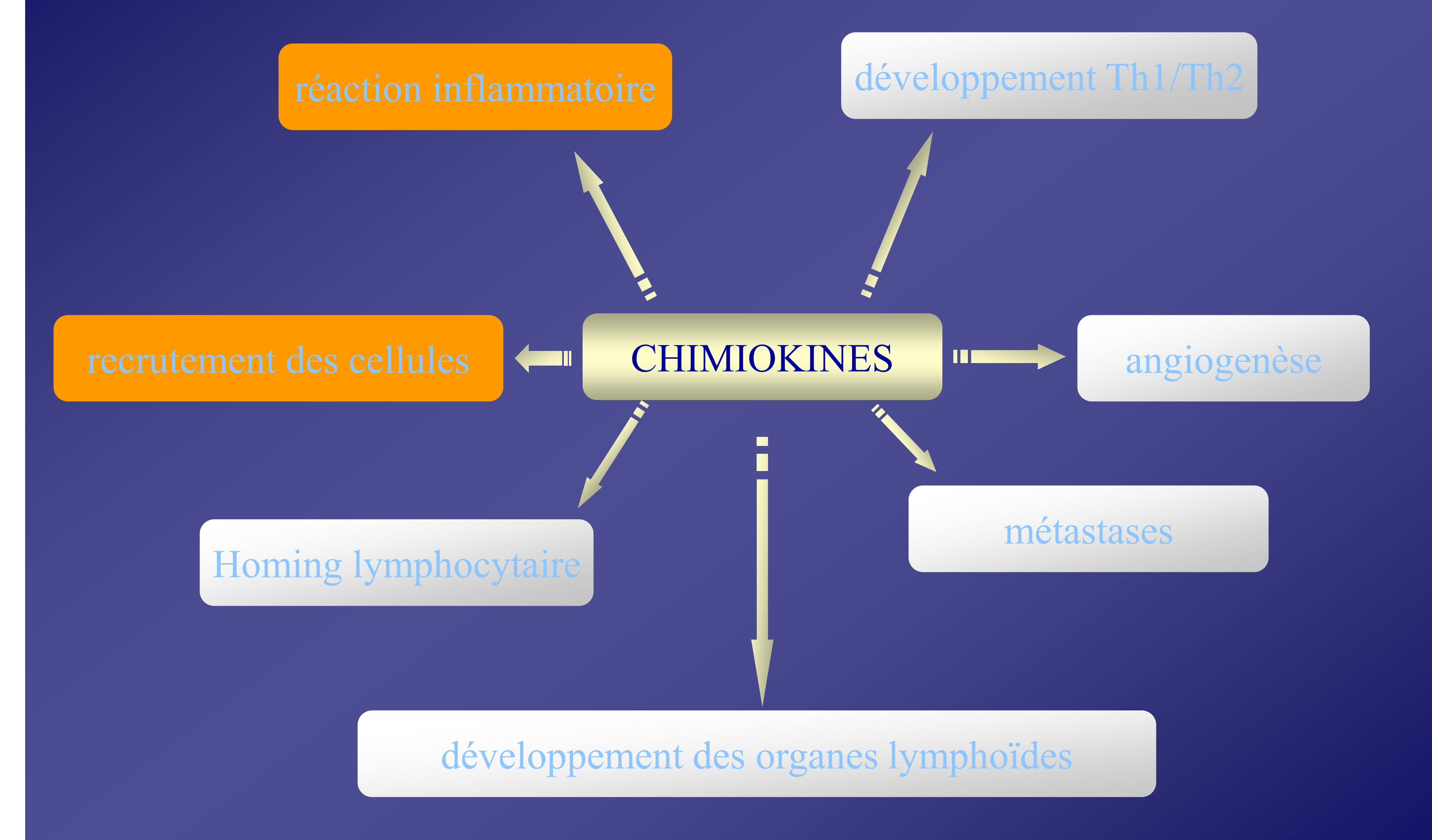
ex: RANTES :

- famille CC,
- codée par le gène SCYb5,
- interagit avec la familleCCR,

RANTES : CCL 5



CXCL/CCL
N
CXCR/CCR
GβγGα
C
PLC
Src
Ca+2
Pi3K
MPK
PKC
Rho,Rac,cdc42
Chimiotaxie gradient de [c] de la chimiokine
génération des médiateurs lipidiques
EFFETS BIOLOGIQUES
activation des intégrines
synthèse et libération d'autres chimiokines et cytokines
génération des dérivés oxygénés


8. CHIMIOKINES : PHYSIOLOGIE/PHYSIOPATHOLOGIE
réaction inflammatoire
développement Th1/Th2
recrutement des cellules
CHIMIOKINES
angiogenèse
métastases
Homing lymphocytaire
développement des organes lymphoïdes

II- MOLECULES D'ADHESION CELLULAIRE

- Les molécules d’adhésion cellulaire jouent un rôle important dans le processus inflammatoire en participant notamment à la focalisation des moyens de défense au niveau du territoire agressé pour venir à bout de l'agresseur.

- Afin que les leucocytes puissent accomplir leurs fonctions d'opsonisation-phagocytose et de cytotoxicité, ils doivent être attirés jusqu'à l'anse capillaire inflammatoire par un ensemble de médiateurs chimioattractants. Ils doivent ensuite quitter le compartiment sanguin pour aller dans le tissu conjonctif sous-jacent, siège de l'agression, en traversant l'endothélium de l'anse grâce à des interactions de type ligand-récepteur qui s'établissent entre les cellules endothéliales et les leucocytes.

- Ces interactions impliquent des molécules d'adhésion cellulaire comprenant :

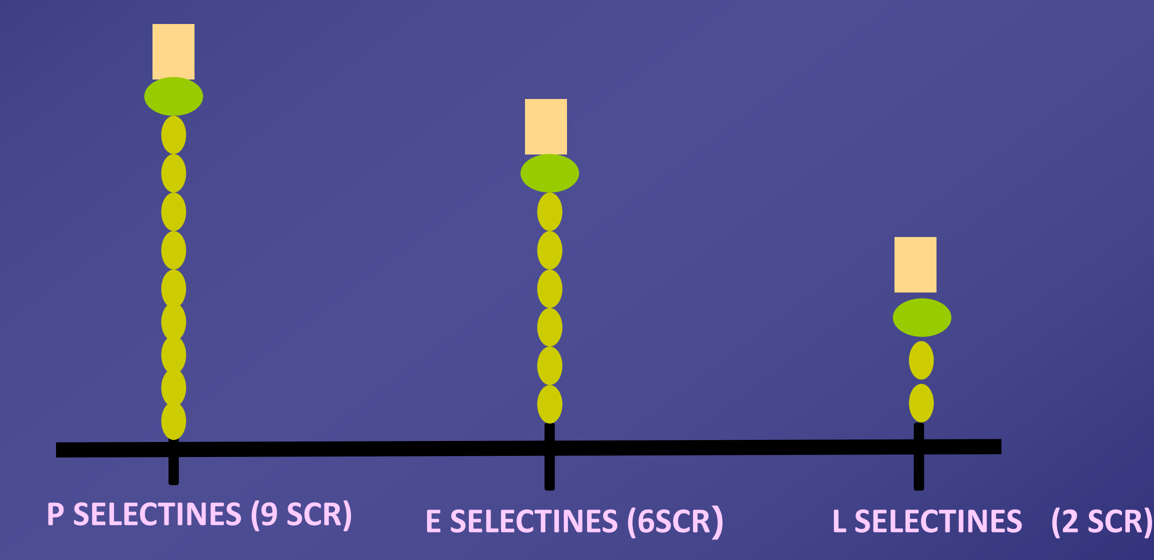
  - Les sélectines,
  - Les intégrines,
  - La super-famille des immunoglobulines.

1. LES SELECTINES

- Glycoprotéines transmembranaires avec :
  - Un Domaine Lectine Like → Fixation d'oligosaccharides dépendante du Ca^{2+}
  - Un Domaine d'homologie avec l'EGF (Epidermal Growth Factor)
  - Des séquences consensus répétées SCR → Homologie avec des protéines régulatrices du complément

LECTINE
EGF
SCR
SCR

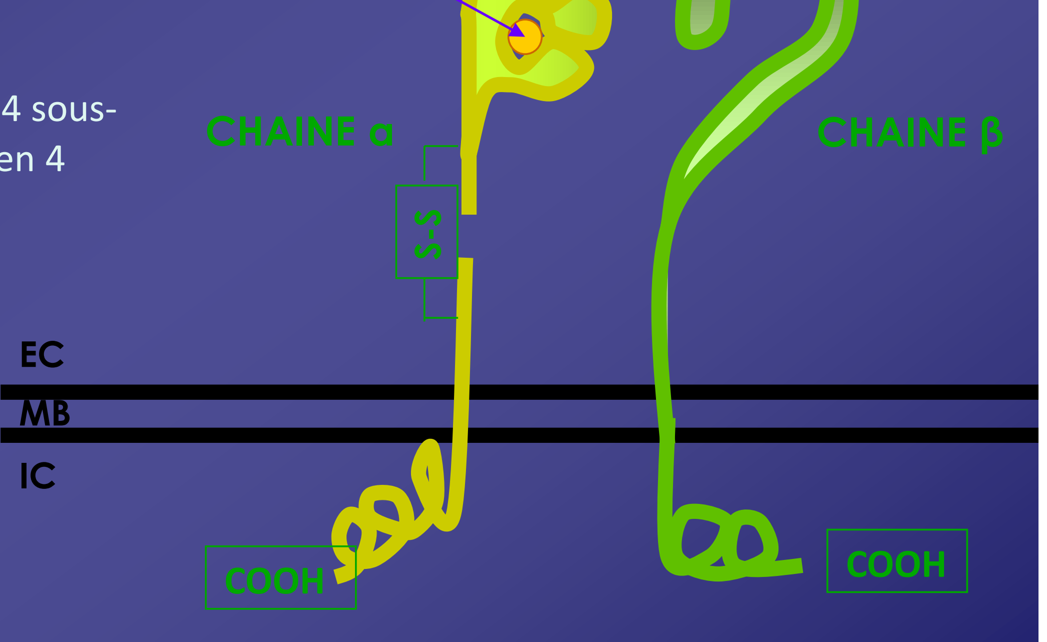
- 3 types de sélectines :



2. LES INTEGRINES

- Glycoprotéines transmembranaires liées au cytosquelette de la cellule jouant un rôle essentiel dans l'adhérence intercellulaire et l'adhérence à la matrice extracellulaire.

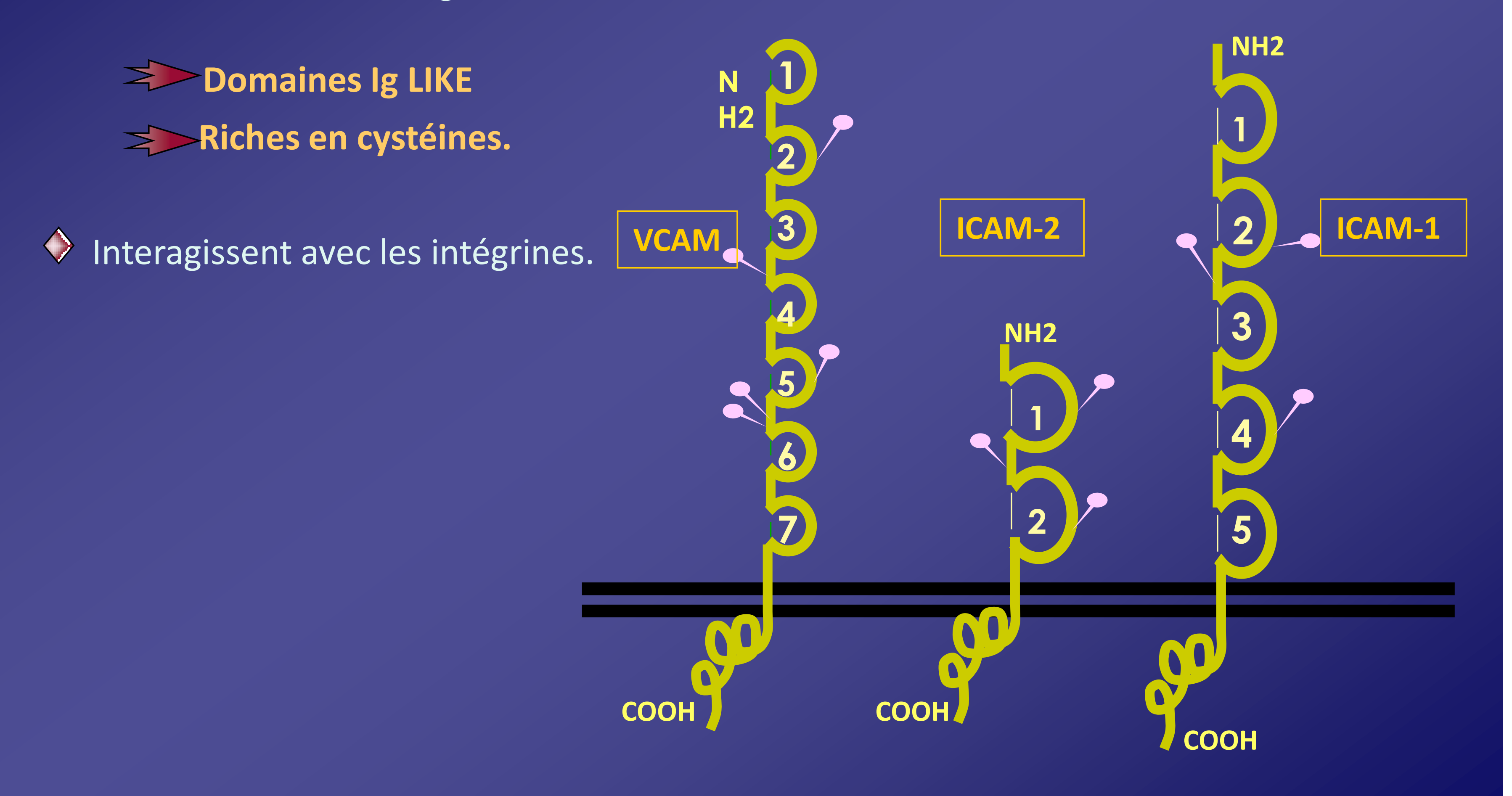
- Structure hétérodimérique (α,β) avec :
  - *Une chaîne α* de PM =150 KD, contenant (3-4) sites de fixation de cations bivalents (Ca^{++},Mg^{++}) nécessaires pour l'interaction avec le ligand.
  - *Une chaîne β* de PM =100 KD, comprenant 4 sous-types permettant de classer les intégrines en 4 familles (β1, β2, β3, β4).



- Il existe actuellement environ 12 α et 8 β s'associant entre elles pour former 20 intégrines dont 6 interviennent dans l'adhérence des leucocytes à l'endothélium.

3. LA SUPERFAMILLE DES Ig

- Glycoprotéines transmembranaires.
- Possèdent au niveau de leurs régions extracellulaires des domaines homologues aux domaines des immunoglobulines :
  - **Domaines Ig LIKE**
  - **Riches en cystéines.**
- Interagissent avec les intégrines.

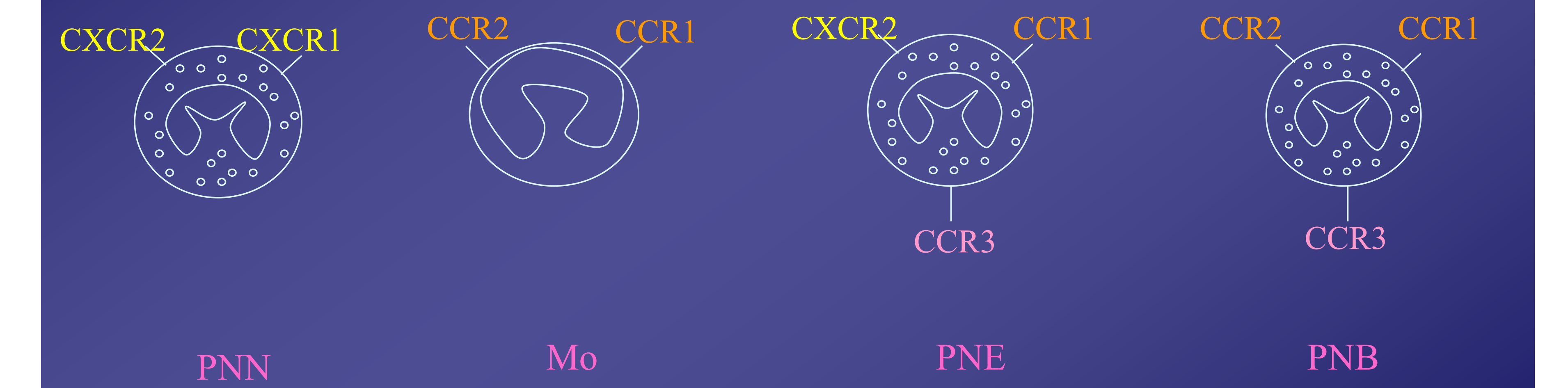


III- IMPLICATIONS DANS LA REACTION INFLAMMATOIRE

- Les leucocytes sont attirés au niveau du site de l'inflammation par des facteurs chimiotactiques tels que PAF,LTB4,C5a, C4a, et les chimiokines
- Le recrutement au niveau du site de l'inflammation se fait en 3 étapes :
  - Le rolling qui dépend des sélectines et des chimiokines
  - L'adhésion ferme qui dépend des intégrines
  - La diapédèse → passage entre les cellules endothéliales
- Les chimiokines interviennent à deux niveaux :
  - Le chimiotactisme qui dépend des sélectines et des chimiokines
  - L'adhérence ferme en activant les intégrines.

1. LE CHIMIOTACTISME

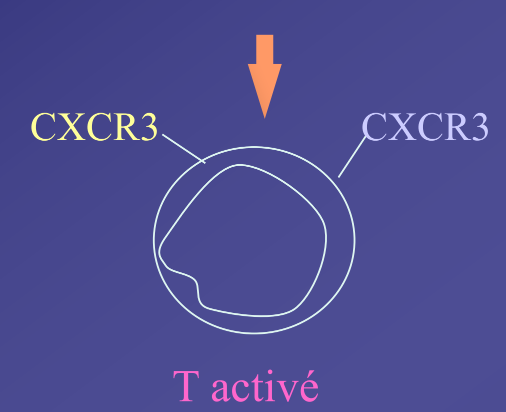
- chaque type cellulaire particulier est attiré par une ou plusieurs chimiokines particulières.



1. LE CHIMIOTACTISME

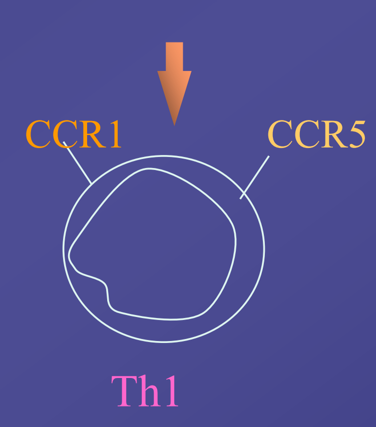
Cellules lymphoïdes

CXC ELR-
Mig/CXCL9,
IP-10/CXCL10,
1-TAC/CXCL11
Fractalkine /CX3CL1



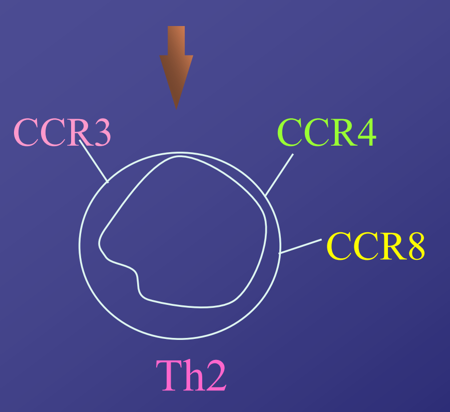
T activé

CCL3/Mip-1α,
CCL4/MIP-1β,
CCL5/RANTES et
CCL8-MCP2



Th1

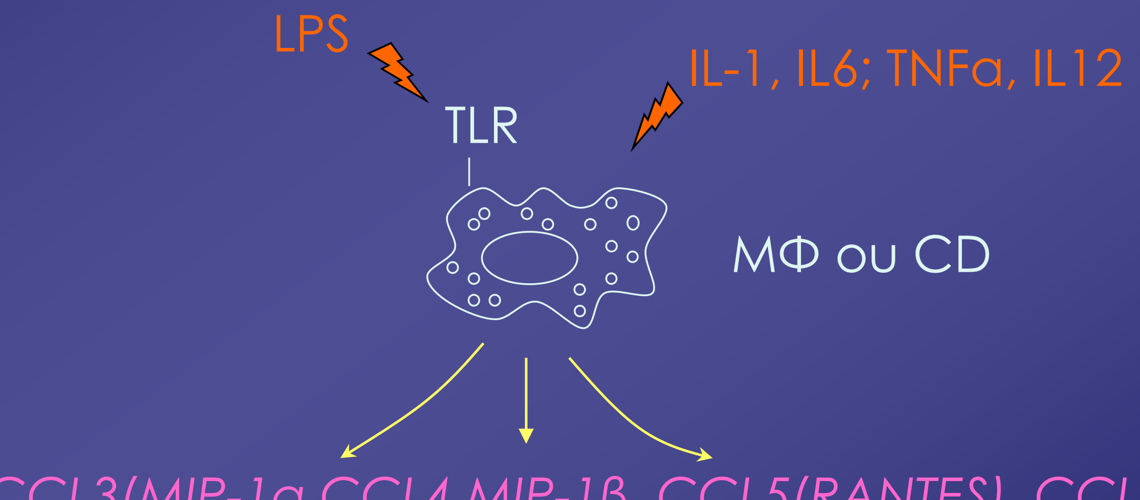
CCL2/MCP-1,
CCL11/eotaxine,
CCL17/TARC



Th2

Donc selon les chimiokines libérées dans le site inflammatoire, différentes cellules sont recrutées à ce niveau selon le type de l'inflammation :

1- réaction inflammatoire de type Th1



Infiltration du site inflammatoire par : Th1, NK, Mo

1. LE CHIMIOTACTISME

Donc selon les chimiokines libérées dans le site inflammatoire, différentes cellules sont recrutées à ce niveau selon le type de l'inflammation :

2- réaction inflammatoire de type Th2

IL4, IL13
IL1, TNF

MΦ ou CD

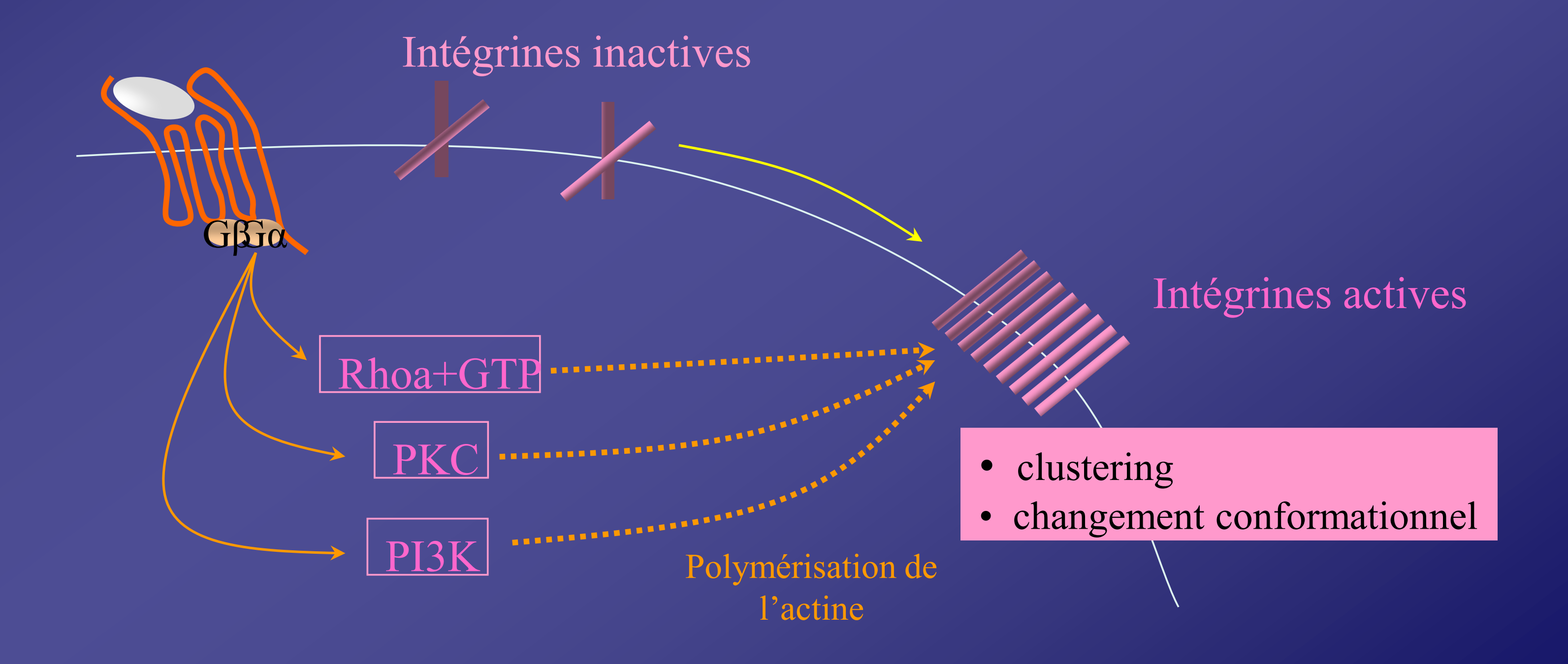
CCL5(RANTES), CCL7(MCP-3), CCL8(MCP-2), CCL11(eotaxine), CCL13(MCP-4), CCL24(Eotaxine2), CCL26(eotaxine-3).

Infiltration du site inflammatoire par : Th2, PN Eosinophile, PN Basophile

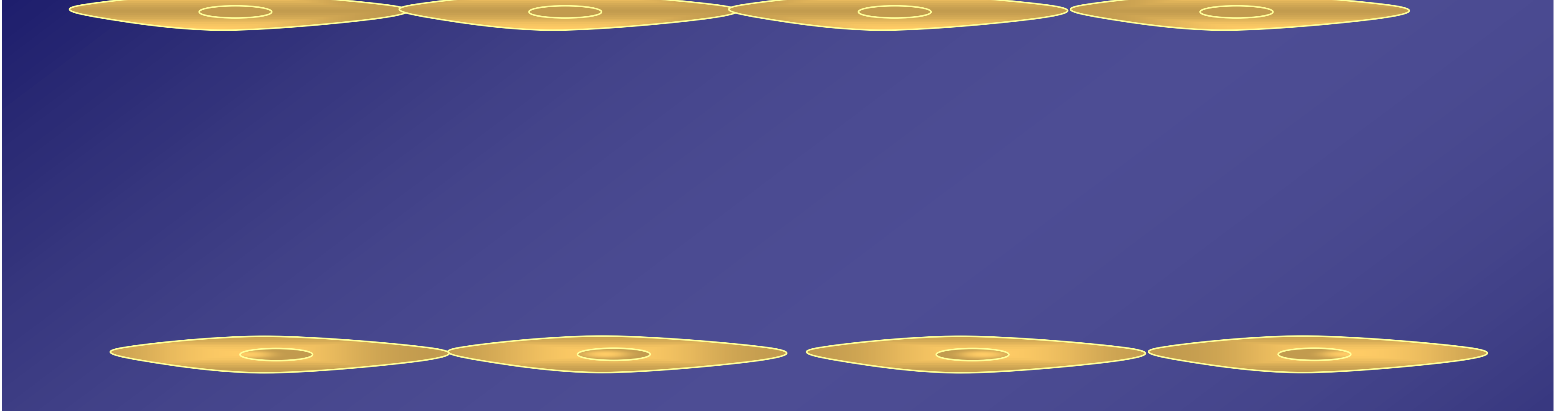
2. ACTIVATION DES INTEGRINES

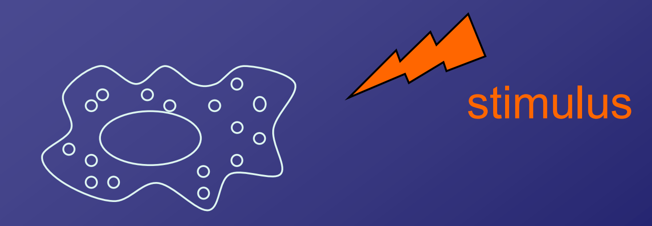
Les chimiokines sont de puissants activateurs des intégrines.

❖ Les intégrines subissent des changements fonctionnels, désignés « activation », ce qui permet à la molécule d'interagir avec des ligands extracellulaires, aboutissant à l'adhésion ferme.



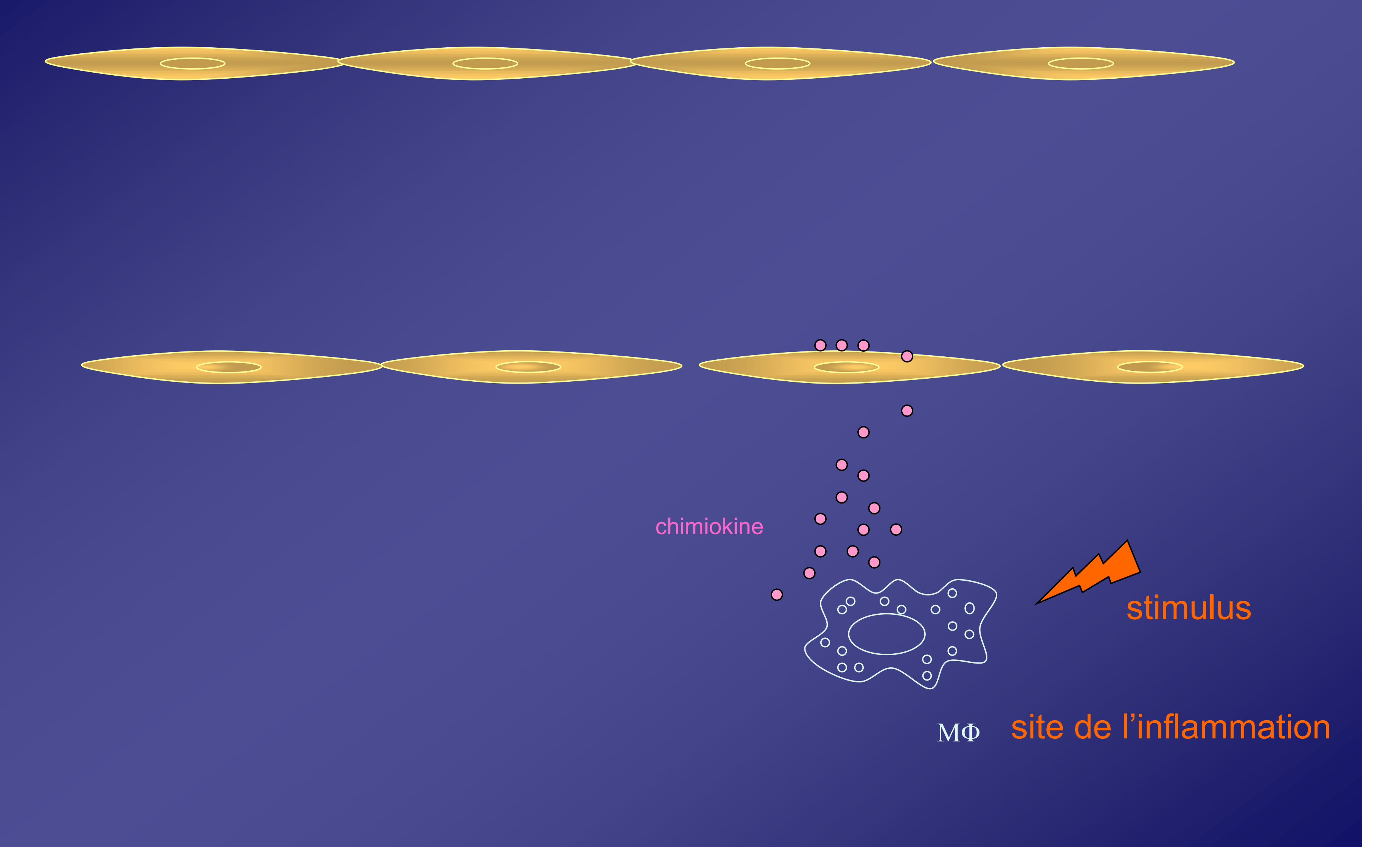
3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI



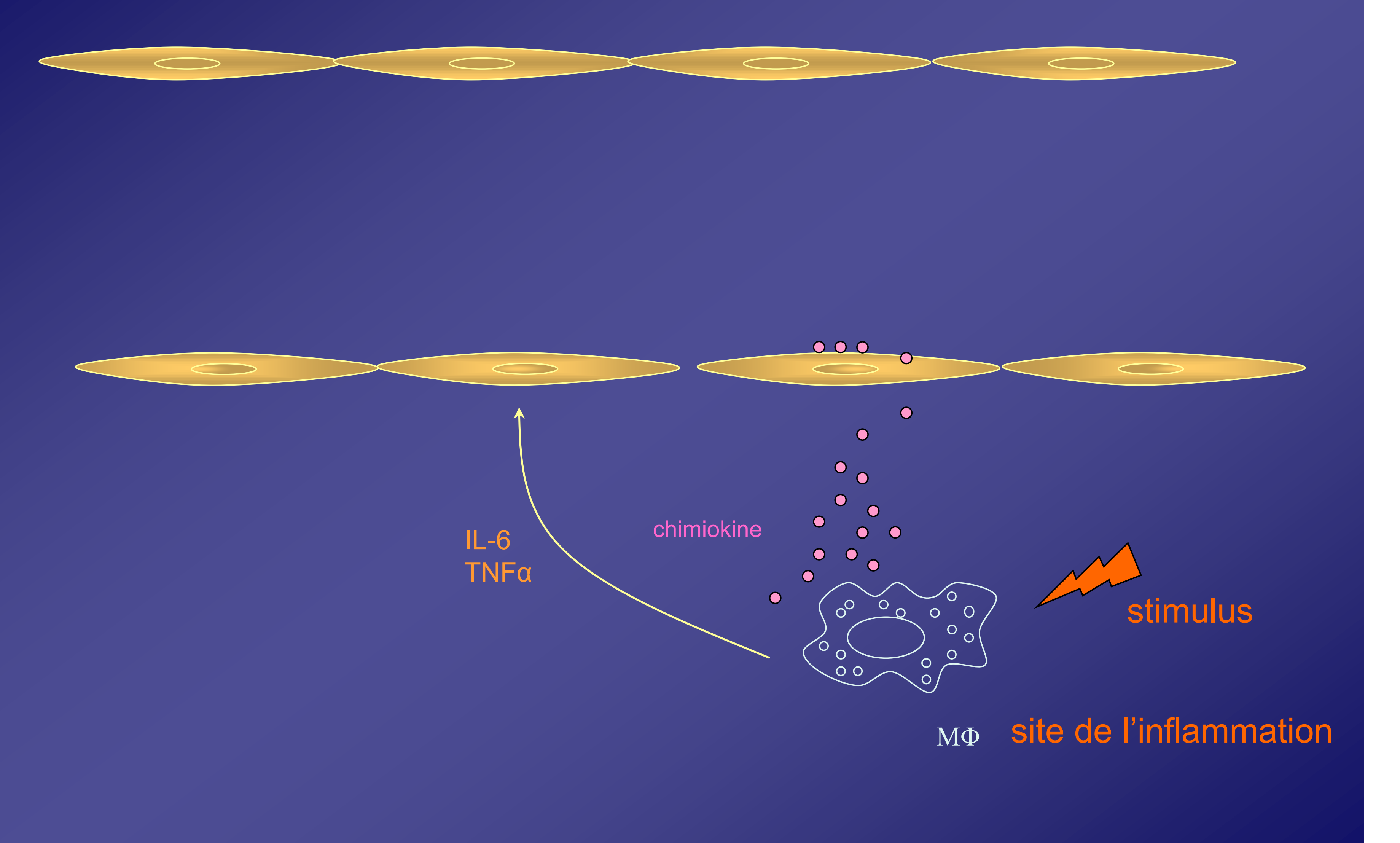


site de l'inflammation

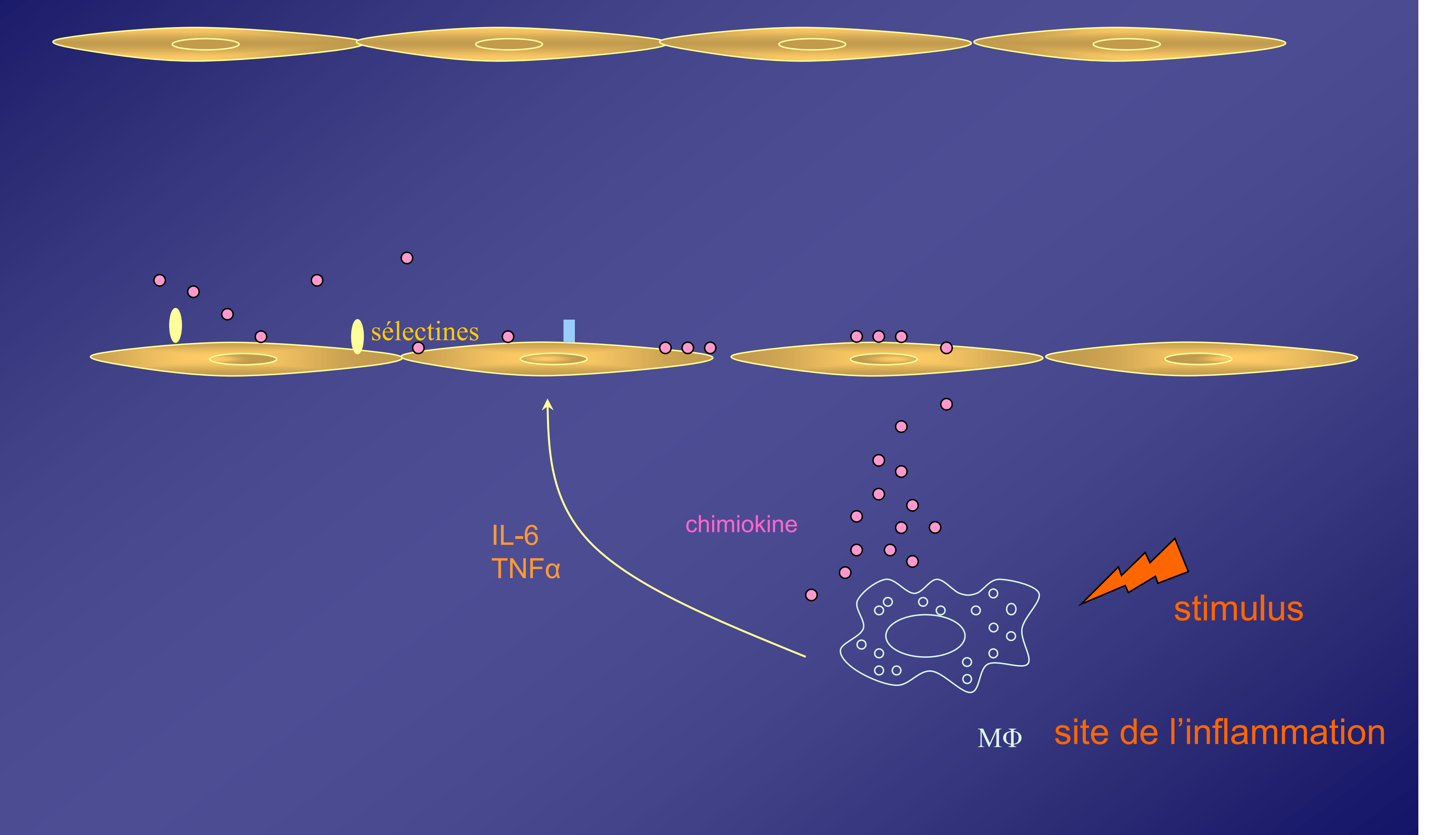
3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI

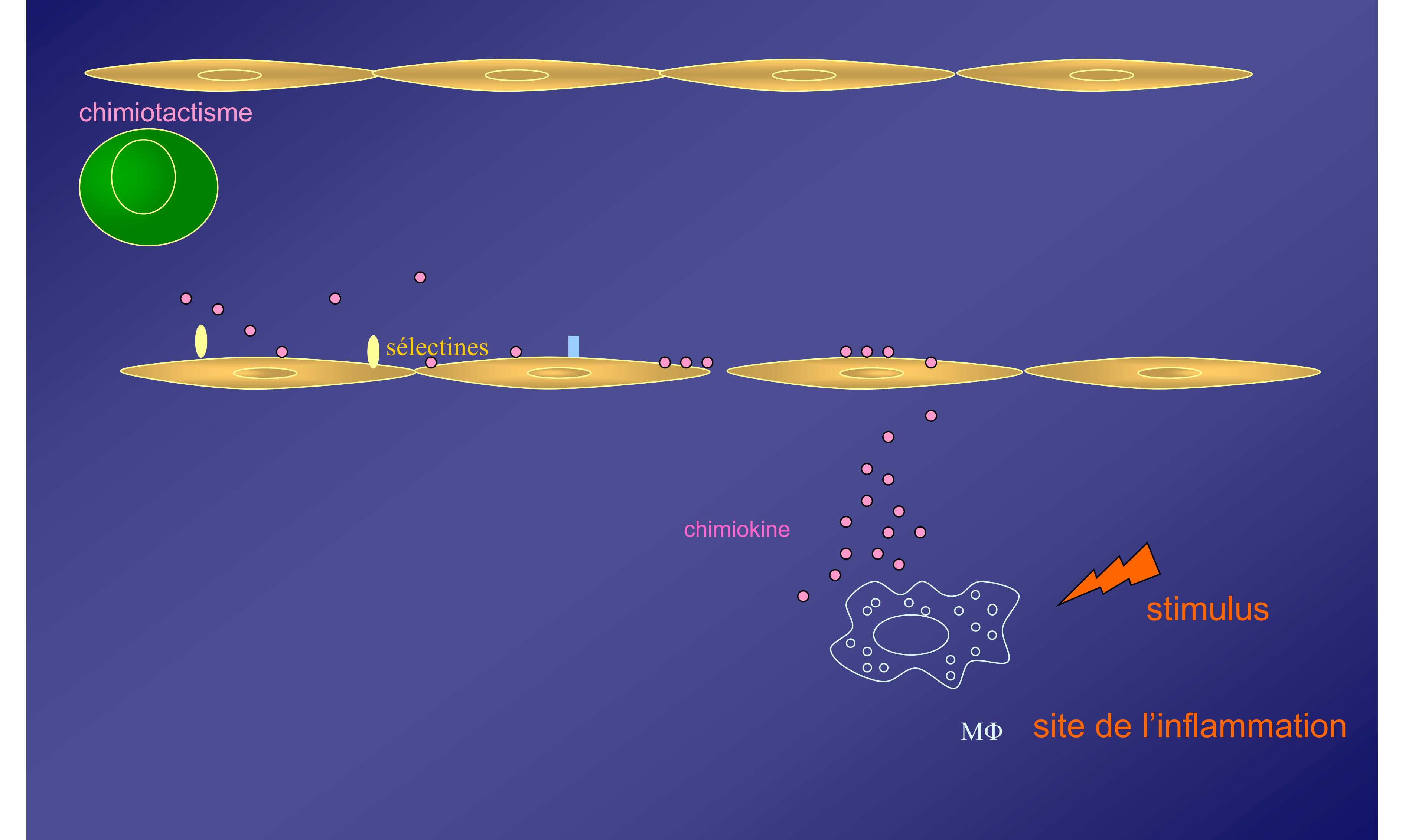


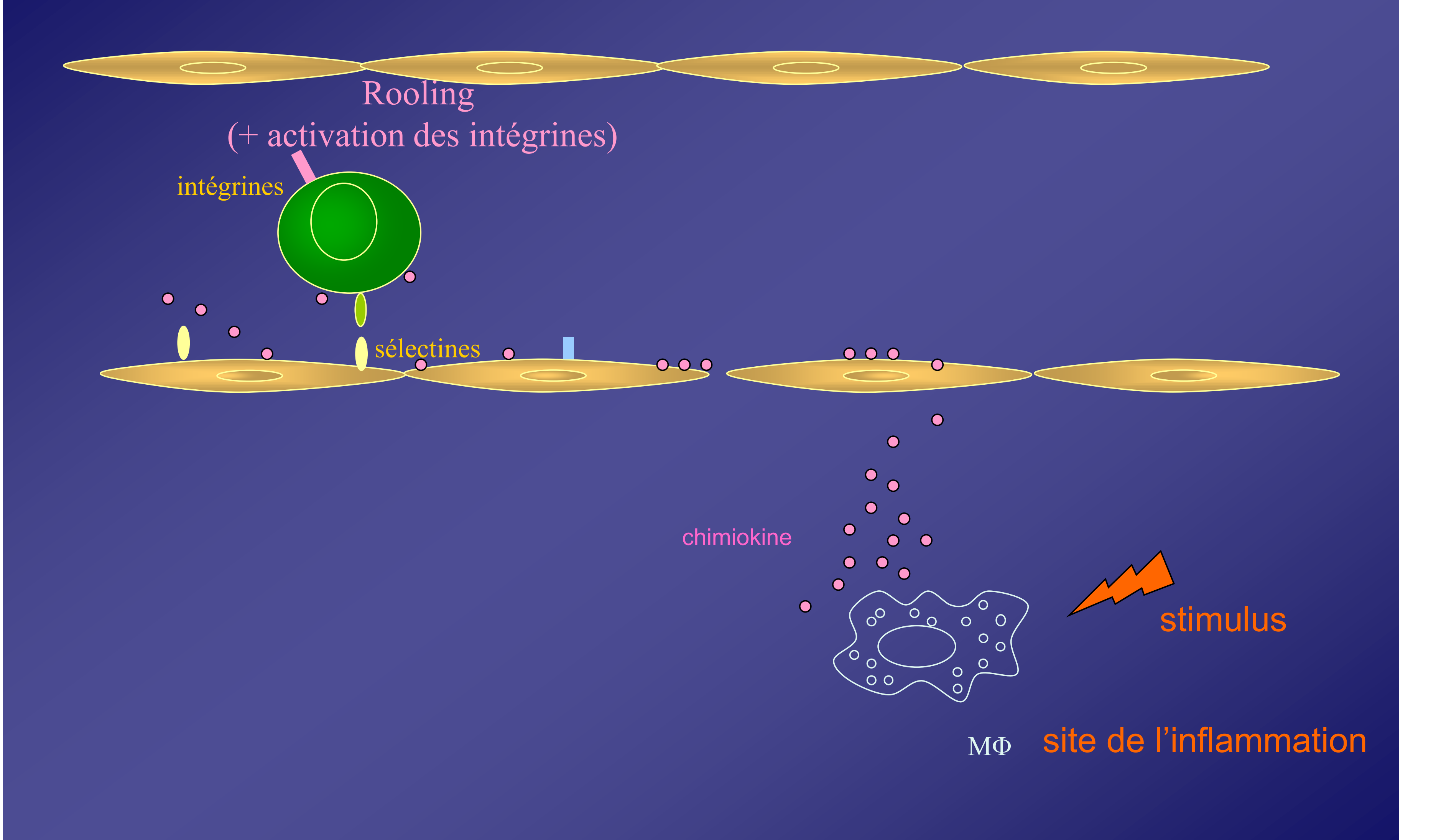
3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI



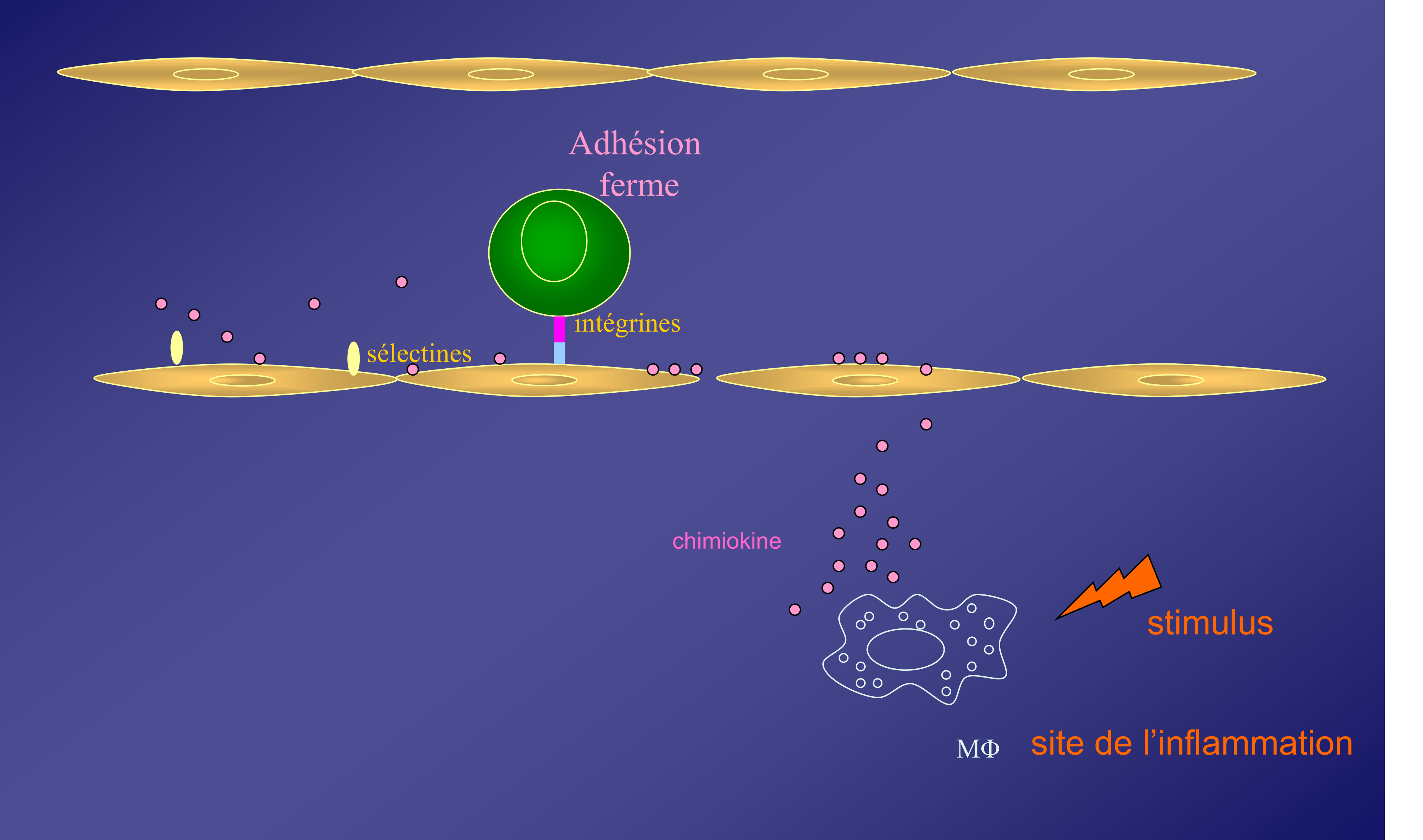
3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI



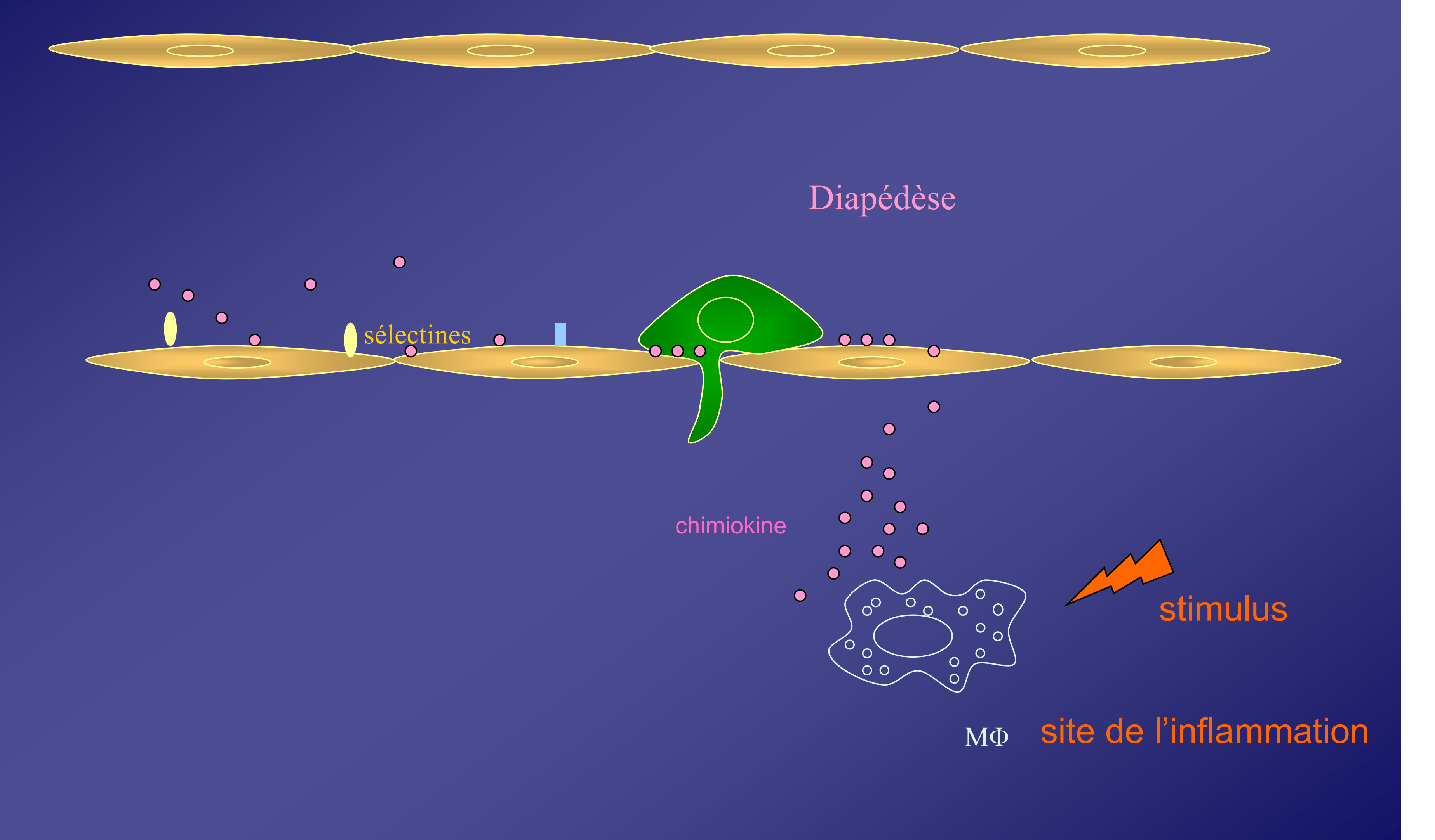

3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI
chimiotactisme
sélectines
chimiokine
stimulus
MΦ
site de l'inflammation


3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI
Rooling
(+ activation des intégrines)
intégrines
sélectines
chimiokine
stimulus
MΦ
site de l'inflammation

3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI



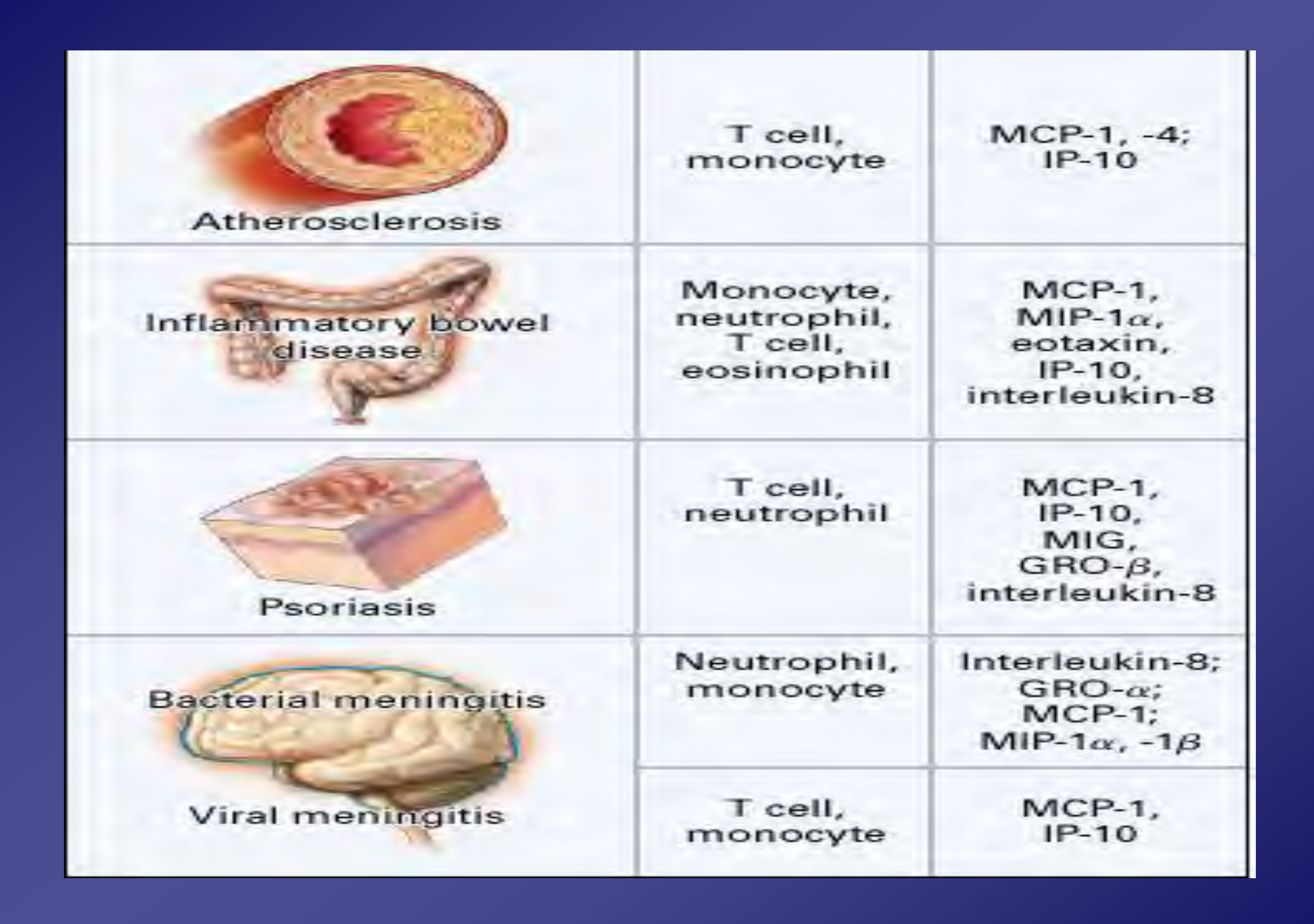
3. NIVEAUX D'INTERVENTION DES CHIMIOKINES AU COURS DE LA RI



IV- LES CHIMIOKINES ET MALADIES INFLAMMATOIRES

Inflammatory Disease	Infiltrate	Chemokine
Acute respiratory distress syndrome	Neutrophil	Interleukin-8; GRO-α, -β, -γ; ENA-78
Asthma	Eosinophil, T cell, monocyte, basophil	MCP-1, -4; MIP-1α; eotaxin; RANTES
Bacterial pneumonia	Neutrophil	Interleukin-8, ENA-78
Sarcoidosis	T cell, monocyte	IP-10
Glomerulonephritis	Monocyte, T cell, neutrophil	MCP-1, RANTES, IP-10
Rheumatoid arthritis	Monocyte, neutrophil	MIP-1α, MCP-1, interleukin-8, ENA-78
Osteoarthritis		MIP-1β

Luster (1998), The New England Journal of Medicine, vol. 286, no. 7, 436-445



Atherosclerosis	T cell, monocyte	MCP-1, -4; IP-10
Inflammatory bowel disease	Monocyte, neutrophil, T cell, eosinophil	MCP-1, MIP-1α, eotaxin, IP-10, interleukin-8
Psoriasis	T cell, neutrophil	MCP-1, IP-10, MIG, GRO-β, interleukin-8
Bacterial meningitis	Neutrophil, monocyte	Interleukin-8; GRO-α; MCP-1; MIP-1α, -1β
Viral meningitis	T cell, monocyte	MCP-1, IP-10

Luster (1998), The New England Journal of Medicine, vol. 286, no. 7, 436-445

V- PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

- les chimiokines et leur récepteurs peuvent constituer des cibles thérapeutiques dans plusieurs états inflammatoires chroniques tels que les maladies auto-immunes, l'allergie etc.

- Plusieurs stratégies de blocage sélectif d'une ou plusieurs chimiokines particulières sont possibles :

  - Blocage de l'interaction chimiokine/récepteur par l'utilisation d'anticorps humanisés.

  - Blocage du récepteur par des petites molécules antagonistes (ex : antagonistes d'origine virale) ou bien par des chimiokines modifiées.

Le blocage des interactions entre chimiokines et leurs récepteurs → nouvelle stratégie thérapeutique anti-inflammatoire :

- Le CCR5et le CXCR4 →1ers récepteurs visés dans le traitement de l'infection HIV (en cours d'essais cliniques)

- D'autres récepteurs sont actuellement en phase 1 et 2 pour bon nombre de maladies inflammatoires

Chemokine Receptor	Clinical Indication	Trial Status and Sponsor as of Winter 2005–2006
CCR1	Rheumatoid arthritis	Phase 2, Pfizer Phase 1, Millennium–Aventis
	Multiple sclerosis	Phase 2, Berlex
CCR2	Rheumatoid arthritis	Phase 2b, Millennium Phase 1, AstraZeneca Phase 1, Incyte
	Type 2 diabetes	Phase 1, Incyte
	Multiple sclerosis	Phase 2, Merck Phase 1, Millennium Phase 1, Incyte
CCR3	Allergic rhinitis and asthma	Phase 2, Cambridge Antibody Technology Phase 2, GlaxoSmithKline
CCR5	HIV	Phase 3, Pfizer Phase 2, Schering-Plough
CCR9	Inflammatory bowel disease	Phase 2, ChemoCentryx
CXCR1, CXCR2	Chronic obstructive pulmonary disease	Phase 1, GlaxoSmithKline
CXCR3	Psoriasis	Phase 2, Tularik–Amgen
CXCR4	Stem-cell mobilization	Phase 3, AnorMED

Charo (2006), The New England Journal of Medicine, vol. 354, no. 6, 610-621

V- CONCLUSION

- *Les chimiokines jouent un rôle très important dans la RI grâce à leur effet chimioattractant sur les leucocytes au niveau du site inflammatoire et l'activation des intégrines sur ces cellules*

- *L'attraction des leucocytes par les chimiokines est très sélective : chaque type cellulaire est attiré par une ou plusieurs chimiokines particulières*

- *selon le type de la RI, La nature de l'infiltrat au niveau du site de l'inflammation est fonction de la nature des chimiokines libérées.*

- *elles ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques.*